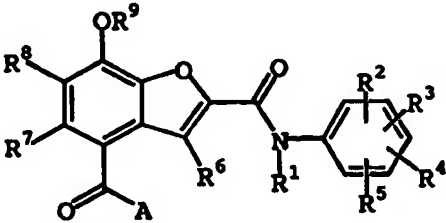


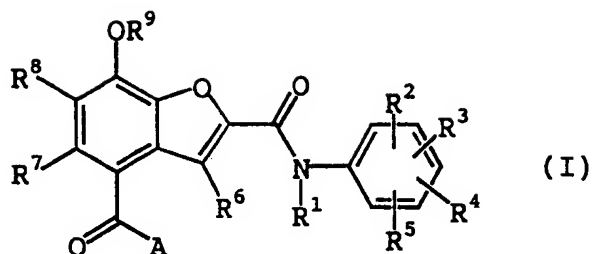


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 307/86, 405/12, A61K 31/34, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/45002</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月10日(10.09.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00921</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月26日(26.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/52117 1998年3月4日(04.03.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大島悦男(OHSHIMA, Etsuo)[JP/JP] 〒411-0945 静岡県駿東郡長泉町本宿234-16-202 Shizuoka, (JP) 飯田恭一郎(IIDA, Kyoichiro)[JP/JP] 三木一郎(MIKI, Ichiro)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP) 須田敏郎(SUDA, Toshio)[JP/JP] 〒411-0942 静岡県駿東郡長泉町中土狩343-1-206 Shizuoka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: BENZOFURAN DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 ペンゾフラン誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Benzofuran derivatives represented by formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, lower cycloalkyl, etc.; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, etc.; R<sup>6</sup> represents hydrogen, lower alkyl, etc.; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted aryl, etc.; R<sup>9</sup> represents optionally substituted lower alkyl, etc.; and A represents lower alkyl, optionally substituted aryl, etc.</p>		

本発明は式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル等を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は同一または異なって水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル等を表し、R<sup>6</sup>は水素、低級アルキル等を表し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表し、R<sup>9</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、Aは低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表す)で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM トルクメニスタン
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	ML マリ	TR トルコ
CA カナダ	HR クロアチア	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MW マラウイ	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MX メキシコ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	NL オランダ	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NO ノールウェー	YU ユーゴスラビア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NZ ニュー・ジーランド	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DK デンマーク	KR 韓国		

## 明 細 書

## ベンゾフラン誘導体

技 術 分 野

本発明は自己免疫疾患抑制効果を有するベンゾフラン誘導体に関する。

背 景 技 術

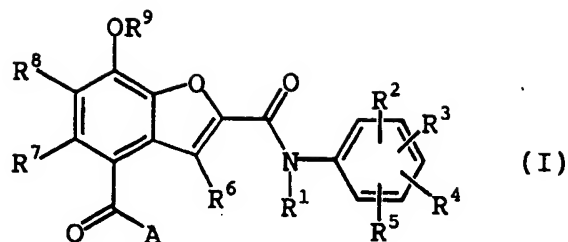
従来より、ベンゾフラン誘導体は産業上有用であり、生産原料中間体、発光素子、農薬、駆虫薬、医薬などとしての特許が開示されている。

J. Med. Chem., 31, 84-91 (1988)、特開昭 61-50977、特開昭 61-126061、特開昭 61-143371 および特開昭 62-230760 にはカルボキシル基またはテトラゾリル基を有するベンゾフラン誘導体、ベンゾピラン誘導体およびベンゾジオキソール誘導体が開示され、これらがロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、5  $\alpha$ -リダクターゼ阻害作用、アルドースリダクターゼ阻害作用などを有することが記載されている。WO92/01681 および WO92/12144 には、アシル CoA アセチルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害作用を有するベンゾフラン誘導体およびベンゾピラン誘導体が開示されている。また、WO93/01169 にはタキニン拮抗作用を有するベンゾフラン誘導体が開示されている。EP307172 および US4910193 には、セロトニン 3 (5HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗作用を有するベンゾフラン誘導体が開示されている。Bioorganic Med. Chem. Lett., 14, 1855-1860 (1994)、EP685479、WO96/03399、WO96/36626、WO96/36625、WO97/20833 にはホスホジエステラーゼ (PDE) -IV 阻害活性を有するベンゾフラン誘導体、WO96/36624 には PDE-IV 阻害作用を有する含酸素複素環化合物が報告されている。

発 明 の 開 示

本発明の目的は優れた自己免疫疾患抑制効果を有するベンゾフラン誘導体を提供することにある。

本発明は式 (I)



(式中、 $R^1$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、低級シクロアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルボキサミドを表し、 $R^6$ は水素原子、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、低級アルコキシまたはハロゲンを表し、 $R^9$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはピリジルアルキルを表し、 $A$ は低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のピリジルを表す)で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) とする。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルカノイルの低級アルキル部分としては直鎖または分枝状の炭素数 1~8 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、イソオクチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が包含される。低級シクロアルキル、低級シクロアルカノイルのシクロアルキル部分としては炭素数 3~10 の、例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロデシル等が包含さ

れる。

アラルキルとしては炭素数 7~15 の、例えば、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等が包含される。アリールとしてはフェニル、ナフチル、インデニル、ビフェニル、アントリル等が包含される。アロイルとしてはベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、フタロイル等が包含される。

ピリジルアルキルのアルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子が包含される。

置換低級アルキル、置換アリール、置換アラルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換アロイルおよび置換ピリジルの置換基としては同一または異なって、置換数 1~3 の、例えば低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン等が包含される。ここで、低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンの定義は前記と同義である。

置換アミノおよび置換カルボキサミドの置換基としては置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは窒素原子を含んで形成される員数 5~7 の置換もしくは非置換のヘテロ環基が包含される。ここで、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルは前記と同義であり、窒素原子を含んで形成される員数 5~7 の置換もしくは非置換のヘテロ環基としては例えば、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、N-メチルピペラジニル、N-ベンジルホモピペラジニル等が包含される。

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は薬理学的に許容される酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物 (I) の薬理学的に許容される酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容されるアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウ

ム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

化合物 (I) の製造において、中間体および目的化合物は有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においてはとくに精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) の塩を取得したいときは化合物 (I) が塩の形で得られる場合にはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には通常の方法により塩を形成させればよい。

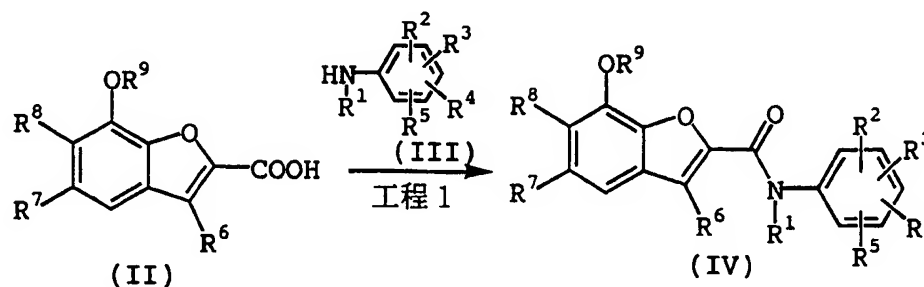
また、化合物 (I) およびその薬理的に許容される塩は水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の目的に沿って有用に用いることができる。

なお、化合物 (I) の中には立体化学に関し、幾何異性体、光学異性体等が存在するものもあるが、化合物 (I) の全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物として用いることができる。

次に、化合物 (I) の製造法について説明する。

化合物 (I) は以下に示す製法により製造することができる。ただし、以下の製法に限定されるものではない。

#### 工程 1



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ前記と同義

である)

原料化合物 (II) は公知の方法 [J. Med. Chem., 30, 62-67 (1987)] に準じて得ることができる。

化合物 (IV) は原料化合物 (II) とアニリン (III) の脱水縮合反応により得ることができる。この脱水縮合反応には多くの方法が知られ [第4版実験化学講座、第22巻、138頁 (1990年) 丸善参照]、応用が可能である。例えば、化合物 (II) を不活性溶媒中または無溶媒で、1当量～大過剰の塩化チオニル、塩化オキザリルまたは五塩化リンを用いて、必要なら触媒量から過剰の塩基の存在下、-50℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分～10時間処理することにより、対応する酸クロリドに導いたのち、不活性溶媒中で1当量～大過剰のアニリン (III) と、必要なら1当量～過剰の塩基の存在下、-50℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分～10時間反応させることにより、得ることができる。また、塩化チオニル等の代わりに、クロロギ酸エチル等を用いれば、酸クロリドの代わりに混合酸無水物が得られる。この化合物 (II) の対応する混合酸無水物も酸クロリドと同様にして、アニリン (III) と反応させ、化合物 (IV) に導くことが可能である。

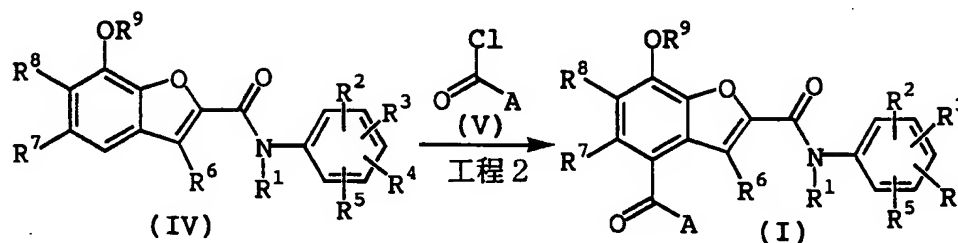
塩化チオニル、塩化オキザリルまたは五塩化リンの反応に用いられる塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、ジアザビシクロノネン (DBN)、ピリジン等が例示される。

アニリン (III) の反応に用いられる塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、DBU、DBN、ピリジン等が例示される。

上記両反応に用いられる不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン (THF)、

ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が例示される。

## 工程 2



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および  $A$  はそれぞれ前記と同義である)

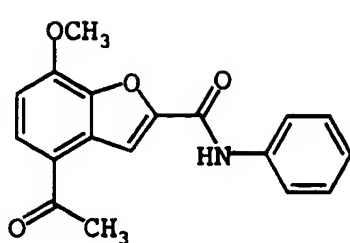
化合物 (IV) をアシル化することにより、化合物 (I) が製造できる。芳香族化合物のアシル化には多くの方法が知られ〔第4版実験化学講座、第22巻、278頁(1990年)丸善参照〕、応用が可能である。例えば、化合物 (IV) を不活性溶媒中、好ましくはジクロロメタンのようなハロゲン系溶媒中で、1当量～大過剰の酸クロリド (V) と、1当量～大過剰の酸存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分～48時間反応させることにより、目的の化合物 (I) を得ることができる。

酸としてはメタンスルホン酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、塩化第二鉄等が例示される。

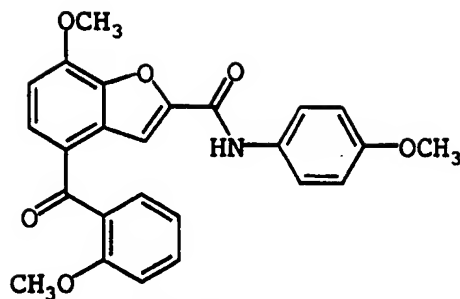
不活性溶媒として、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等が例示される。

化合物 (I) の代表例の構造を以下に示す。





化合物 1



化合物 2

次に、化合物 (I) の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

#### 試験例 1：ラットアジュバント関節炎に対する予防効果

ラットアジュバント関節炎に対する予防効果は以下の方法により測定した。

8 週齢の Lewis 系雄性ラット（チャールズリバー社）を用い、1 群 8 匹とした。Newbould B.B.の方法 [Brit.J.Pharmacol. (ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー), 21, 127 (1963)] に準じ、流動パラフィンに懸濁した *mycobacterium butylicum* 死菌（ディフコ社）0.66mg/0.1ml をアジュバントとして、あらかじめ両後肢足の容積を測定したラットの右後肢足蹠内に皮下注射した。処置後、両後肢足の容積をラット後肢足蹠浮腫容積測定装置（ユニコム社 TK-101）を用いて測定し、処置前の容積と比較した。

試験化合物（化合物 1）30mg/kg は 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、アジュバントを処置した日を Day0 として、1 日 1 回、Day 0-4、Day 7-11、Day14-16 に腹腔内投与した。

コントロール群には 0.5% メチルセルロース溶液を腹腔内投与した。

比較化合物として、代表的な免疫抑制薬として認知されている、サイクロスポリン A (CysA) を用いた。

結果を図 1 および図 2 に示す。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に関わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理学

的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

混合する有効成分としては、セロトニン 3 (5HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗剤、セロトニン 4 (5HT<sub>4</sub>) 受容体拮抗剤、セロトニン 1A (5HT<sub>1A</sub>) 受容体作動薬、ドーパミン 2 (D<sub>2</sub>) 受容体拮抗剤、ヒスタミン 1 (H<sub>1</sub>) 受容体拮抗剤、ムスカリン受容体拮抗剤、ニューロキニン 1 (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗剤、エンドセリン A (ET<sub>A</sub>) 受容体拮抗剤等が例示される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口投与、または例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内、静脈内等の非経口投与をあげることができる。

投与形態としては噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は水、蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等は乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。腸内投与のための製剤は例えばカカオ脂、水素化脂肪または水素化カル

ボン酸等の担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は活性化合物そのものないし受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ活性化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体等を用いて調製する。具体的には乳糖、グリセリン等が例示される。活性化合物および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダー等の製剤が可能である。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常投与量は経口の場合、成人1人当たり0.01mg～1g、好ましくは1～500mgを1日1回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人1人当たり0.001～100mg、好ましくは0.01～10mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

#### 図面の簡単な説明

第1図 アジュバント処置をした右後肢足容積変化を示すものである。横軸は薬物投与日数（日）、縦軸はラットの右後肢足容積（ml）を表す。

第2図 アジュバント非処置の左後肢足容積変化を示すものである。横軸は薬物投与日数（日）、縦軸はラットの左後肢足容積（ml）を表す。

第1図および第2図に用いた符号は以下の通りである。

- : コントロール群
- : 試験化合物投与群
- : 比較化合物投与群
- : 基準

次に本発明の実施例および製剤例をあげる。

#### 発明を実施するための最良の形態

実施例 1 : 4-メチルカルボニル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1)

第 1 段階 : 原料化合物である 7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 [J. Med. Chem., 30, 62-67 (1987)] (30g) をジクロロメタン (450ml) に溶解し、塩化オキサリル (20.4ml) を加えて室温で 15 時間攪拌した。これを減圧濃縮して得た残渣を乾燥し、対応する酸クロリド (33g) を得た。酸クロリド (10g) を THF (330ml) に溶解し、トリエチルアミン (13.2ml)、アニリン (6.5ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を 1 規定塩酸 (400ml) で希釈し酢酸エチルを用いて有機層を抽出し、さらに 1 規定塩酸で洗浄した。さらにこれを硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過したのち減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、トリチュレーションによって 7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 a) (12.4g, 98%) を無色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm): 3.97(s, 3H), 6.88(dd, 1H, J=2Hz, 7Hz), 7.1-7.25(m, 3H), 7.35(dd, 2H, J=8Hz, 8Hz), 7.55(s, 1H), 7.71(d, 2H, J=8Hz), 8.51(bs, 1H).

MASS(m/z): 267(M<sup>+</sup>).

第 2 段階 : 得られた化合物 1 a (12.7g) をジクロロメタン (240ml) に溶解し、これにアセチルクロリド (6.4ml)、四塩化チタン (19.9ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を冷却した希塩酸溶液に注ぎ、有機層を酢酸エチルで抽出した。これを硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過したのち減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒 1 % メタノール-クロロホルム) で精製し、さらにエタノールで再結晶することによって化合物 1 (3.86g, 28%) を無色固体として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 2.51(s, 3H), 4.09(s, 3H), 7.15(t, 1H, J=8Hz), 7.20(d, 1H, J=8.5Hz), 7.39(dd, 2H, J=8Hz, 8Hz), 7.83(d, 2H, J=8Hz), 8.06(d, 1H, J=8.5Hz), 8.40(s, 1H).

MASS(m/z): 309(M<sup>+</sup>), 294, 217.

元素分析  $C_{18}H_{15}NO_4 \cdot 0.1H_2O$  として

実測値 (%) : C: 69.38, H: 4.85, N: 4.39

計算値 (%) : C: 69.49, H: 4.92, N: 4.50

実施例 2 : 7-メトキシ-4-(2-メトキシフェニル)カルボニル-N-(4-メトキシフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 2)

第 1 段階 : 実施例 1 第 1 段階の方法に準じて、アニリンのかわりに p-アニジンをういて、7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 2 a) (13.0g、92%) を無色固体として得た。

NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm): 3.77(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.8-6.9(m, 3H), 7.15-7.25(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.61(d, 2H,  $J=9$ Hz), 8.51(bs, 1H).

第 2 段階 : 実施例 1 第 2 段階の方法に準じて、アセチルクロリドのかわりに 2-メトキシベンゾイルクロリドを用いて、化合物 2 (13.6g、74%) を無色固体として得た。

NMR( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ ppm): 3.70(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.96(d, 2H,  $J=9$ Hz), 7.11(dd, 1H,  $J=7$ Hz, 7Hz), 7.14(d, 1H,  $J=8.5$ Hz), 7.21(d, 1H,  $J=8$ Hz), 7.34(dd, 1H,  $J=2$ Hz, 7Hz), 7.43(d, 1H,  $J=8.5$ Hz), 7.55(ddd, 1H,  $J=2$ Hz, 7Hz, 8Hz), 7.73(d, 2H,  $J=9$ Hz), 8.27(s, 1H).

MASS(m/z): 431( $M^+$ ), 309.

元素分析  $C_{25}H_{21}NO_6$  として

実測値 (%) : C: 69.82, H: 4.95, N: 3.19

計算値 (%) : C: 69.60, H: 4.91, N: 3.25

製剤例 1 : 注射剤

微細に粉碎した化合物 1 を、注射用水に溶解し、その溶液を濾過し、濾液をオートクレーブで滅菌して注射剤を得る。

成 分 1 アンプルあたり

化合物 1	10 mg
注射用水	適量

全量	1.0ml
----	-------

## 製剤例 2 : 座剤

微細に粉碎した化合物 1 を溶融した座剤用基剤と混合し、型に流し込み冷却し、座剤を得る。

成 分	1 座剤あたり
-----	---------

化合物 1	10 mg
-------	-------

カカオ脂 (基剤)	適量
-----------	----

全量	2.0g
----	------

## 製剤例 3 : シロップ剤

エタノール、蔗糖、安息香酸ナトリウム、メチルパラベンおよび香料を総量の 70%の水と混合する。三二酸化鉄と化合物 1 を残りの水と混合し、ついで 2 つの溶液を混合してシロップ剤を得る。

成 分	1ml あたり
-----	---------

化合物 1	10 mg
-------	-------

エタノール	0.3mg
-------	-------

蔗糖	2.0mg
----	-------

メチルパラベン	0.5mg
---------	-------

安息香酸ナトリウム	0.5mg
-----------	-------

チェリー香料	適量
--------	----

三二酸化鉄	適量
-------	----

水	適量
---	----

全量	1.0ml
----	-------

## 製剤例 4 : 錠剤

微細に粉碎した化合物 1 と、粉末化した馬鈴薯でんぷん、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール、タール色素を混合し、ついで圧縮して錠剤を成形する。

成 分	1 錠あたり
-----	--------

化合物 1	100mg
乳糖	60mg
馬鈴薯でんぷん	50mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	適量

## 製剤例 5 : カプセル剤

微細に粉碎した化合物 1 と、粉末化した乳糖、ステアリン酸マグネシウムを混合する。その混合物をゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を得る。

## 成 分 1 カプセルあたり

化合物 1	100mg
乳糖	540mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

## 製剤例 6 : 散剤

微細に粉碎した化合物 1 と、粉末化した乳糖を混合し、散剤を得る。

## 成 分 1 包あたり

化合物 1	100mg
乳糖	240mg

## 製剤例 7 : 点鼻剤

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。塩化ナトリウムおよび微細に粉碎した化合物 1 を加える。pH を 5.5~6.5 に調整し、精製水で希釈して最終容量を 100ml とし、点鼻剤を得る。

## 成 分 100 ml あたり

化合物 1	1000mg
塩化ナトリウム	800mg
パラオキシ安息香酸メチル	500mg
精製水	適量

全量	100 ml
----	--------

## 製剤例 8 : 点眼剤

点鼻剤と同様な方法で調整し、点眼剤を得る。

成 分 100ml あたり

化合物 1	100mg
塩化ナトリウム	800mg
パラオキシ安息香酸メチル	500mg
精製水	適量
全量	100ml

## 製剤例 9 : 局所用クリーム

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。乳化ワックス、鉱油、白色ワセリンを加え 70~80℃でよく混合する。化合物 1 を含有する水溶液を加え、攪拌する。精製水を加えながら攪拌を続け、総重量 100g として、局所用クリームを得る。

成 分 100g あたり

化合物 1	1000mg
乳化ワックス	15g
鉱油	5g
白色ワセリン	5g
パラオキシ安息香酸メチル	200mg
精製水	適量
全量	100g

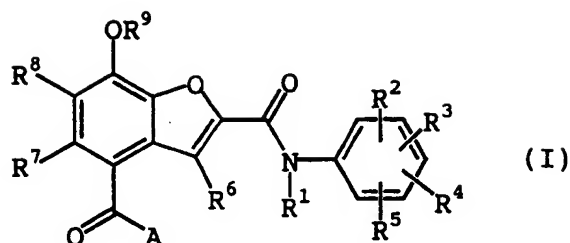
産業上の利用可能性

本発明は優れた薬理作用を有し、自己免疫疾患予防ないし治療剤として有用なベンゾフラン誘導体を提供する。



## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、低級シクロアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、シアノ、カルボキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルボキサミドを表し、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、低級アルコキシまたはハロゲンを表し、R<sup>9</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはピリジルアルキルを表し、Aは低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のピリジルを表す)で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

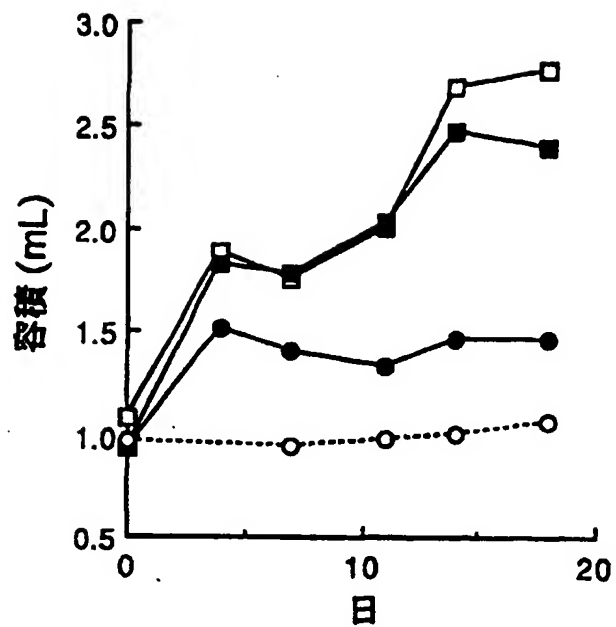
2. R<sup>1</sup>が水素原子を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>6</sup>が水素原子を表し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子を表し、R<sup>9</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、Aが低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す請求の範囲1記載のベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. 請求の範囲1または2記載のベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許

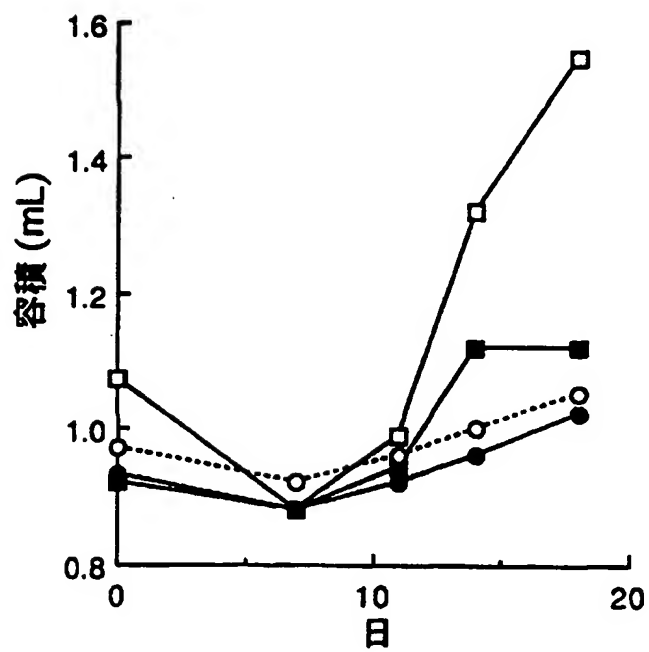
容される塩を有効成分として含有する医薬。

4. 請求の範囲 1 または 2 記載のベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する自己免疫疾患治療剤。

第1図



第2図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00921

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D307/86, 405/12, A61K31/34, 31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D307/86, 405/12, A61K31/34, 31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 9822452, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 28 May, 1998 (28. 05. 98) & AU, 9749677, A	1-4
A	Bachelet, Jean Pierre et al., "Studies on benzofuran. LXIX. Orientation of the acetylation of coumarilonitriles and coumarilamides methoxylated in the benzene ring.", J. Heterocycl. Chem., 21(1), (1984), p.177-180	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 May, 1999 (21. 05. 99)Date of mailing of the international search report  
1 June, 1999 (01. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>°</sup> C 07 D 3 0 7 / 8 6, 4 0 5 / 1 2, A 6 1 K 3 1 / 3 4, 3 1 / 4 4

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>°</sup> C 07 D 3 0 7 / 8 6, 4 0 5 / 1 2, A 6 1 K 3 1 / 3 4, 3 1 / 4 4

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 9822452, A1 (協和醗酵工業株式会社) 28. 5 月. 1998 (28. 05. 98) & AU, 9749677, A	1-4
A	Bachelet, Jean Pierre et al., 'Studies on benzofuran. LXIX. Ori- entation of the acetylation of coumarilonitriles and coumaril amides methoxylated in the benzene ring.', J. Heterocycl. Che m., 21(1), (1984), p. 177-180	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 05. 99

国際調査報告の発送日

01.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4 P

8115

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

THIS PAGE BLANK (USPTO)